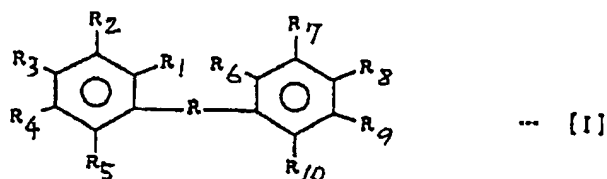


ABSTRACT

[JP 2-40304 A]

A delayed release antibacterial composition comprising an inclusion compound of hinokitiol with di(phenoxy)-alkylene, -sulphide or -sulphone of formula [I] is new,



where R_1 - R_{10} each = H, OH, halogen or 1-5C alkyl, provided that at least one of R_1 - R_5 is OH and at least one of R_6 - R_{10} is OH; R = 1-8C alkylene, sulphur or sulphone.

The present compositions are useful as antibacterial agents with delayed release action, because hinokitiol is stabilised in the composition and vaporisation of hinokitiol is prevented. Composition is prepared by melting hinokitiol and adding powdered [I]. The mixture is stirred for about 5 minutes to give an inclusion compound. The ratio of hinokitiol to [I] in the inclusion compound is 6:4-1:9.

An example of [I] is 1,1-bis(4-hydroxyphenyl)-cyclohexane.

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-40304

⑤ Int. Cl.⁹

A 01 N 35/06
25/22

識別記号

庁内整理番号

6779-4H
7215-4H

⑬ 公開 平成2年(1990)2月9日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 徐放性抗菌剤

⑰ 特 願 昭63-187640

⑱ 出 願 昭63(1988)7月27日

⑲ 発 明 者	皆 川	和 美	東京都新宿区西新宿3丁目4番7号 栗田工業株式会社内
⑲ 発 明 者	田 原	賢 二	東京都新宿区西新宿3丁目4番7号 栗田工業株式会社内
⑲ 発 明 者	伊 藤	芳 和	神奈川県小田原市蓮正寺396番地の1
⑲ 出 願 人	鐘 紡 株 式 会 社		東京都墨田区墨田5丁目17番4号
⑲ 出 願 人	栗田工業株式会社		東京都新宿区西新宿3丁目4番7号
⑲ 代 理 人	弁理士 重 野 剛		

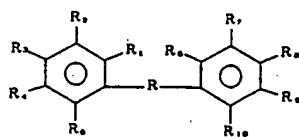
明 細 書

1. 発明の名称

徐放性抗菌剤

2. 特許請求の範囲

(1) ヒノキチオールと、下記一般式〔1〕式で表わされる化合物とから成る包接化合物を含むことを特徴とする徐放性抗菌剤。



…〔1〕

但し、 $R_1 \sim R_{10}$ は、水素、水酸基、ハロゲン又は炭素数1～5のアルキル基を表わし、そのうち、 $R_1 \sim R_3$ 、 $R_6 \sim R_{10}$ のうち少なくとも1つは水酸基である。また、 R は炭素数1～8のアルキレン基、イオウ又はスルホンを表わす。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は徐放性抗菌剤に係り、特に抗菌剤としてヒノキチオールを包接化することにより徐放性を付与し、その抗菌持続性、安定性を改善した新規徐放性抗菌剤に関する。

〔従来の技術〕

ヒノキチオールは、ヒノキ科植物等の精油のフェノール性成分から分離される天然トロポロンであり、優れた抗菌性を示すものであるが、ヒノキチオールは、昇華性を有する結晶であるため、空气中で使用する場合には、短期間のうちに揮散して抗菌効果が消失してしまうという欠点がある。また、ヒノキチオールは、光を当てると黄色あるいは茶色に変色するなど、その安定性が劣るという欠点もある。

ヒノキチオールのこのような欠点を解消するものとして、ヒノキチオールをサイクロデキストリン包接化合物とし、これを食品の保存剤とする方法が提案されている(特開昭61-108359)。

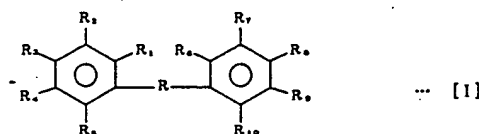
〔発明が解決しようとする課題〕

特開昭61-108359において、ヒノキチオールホスト化合物として用いられているサイクロデキストリン等の単分子系ホスト化合物は、包接能が低く、包接効率が悪い。しかも、一度分子内の空隙にゲスト分子を捕捉するとなかなかこれを放出しないため、サイクロデキストリン等の単分子系ホスト化合物によるヒノキチオール包接化合物は、結果的に薬剤としての寿命が短いものとなる。

本発明は上記従来の問題点を解決する優れた徐放性抗菌剤を提供することを目的とする。

〔課題を解決するための手段〕

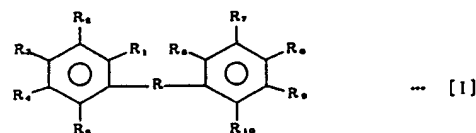
本発明の徐放性抗菌剤は、ヒノキチオールと、下記一般式〔I〕式で表わされる化合物とから成る包接化合物を含むことを特徴とする。



但し、 $R_1 \sim R_{10}$ は、水素、水酸基、ハロゲン又は炭素数1～5のアルキル基を表わし、そのうち、 $R_1 \sim R_5$ 、 $R_6 \sim R_{10}$ のうち少なくとも1つは水酸基である。また、 R は炭素数1～8のアルキレン基、イオウ又はスルホンを表わす。

以下に本発明を詳細に説明する。

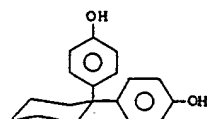
本発明において、ヒノキチオールを包接するホスト化合物は、次の〔I〕式で示される化合物から選ばれる1種又は2種以上の化合物である。



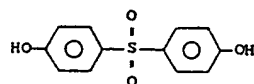
($R_1 \sim R_{10}$, R は前記定義の通り。)

具体的には次の化合物が挙げられる。

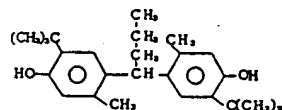
1. 1-ビス(4-ヒドロキシフェニル)-シクロヘキサン



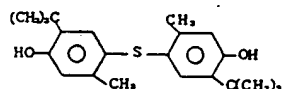
ビス(4-ヒドロキシフェニル)スルホン



4,4'-ブチリデンビス(6-tert-ブチル-3-メチルフェノール)



4,4'-チオビス(6-tert-ブチル-3-メチルフェノール)



このような前記〔I〕式で表わされるホスト化合物とヒノキチオールとの包接化合物は、例えば次のような方法により容易に製造することができる。

まず、ヒノキチオールの結晶(融点: 49～50℃)を加熱して熔融させる。次いで、これに所定量のホスト化合物の粉末を直接添加して混合攪拌し、反応させる。反応時間は通常5分程度で良い。反応混合物が固化したら、これを室温に戻し、反応を終了する。包接化合物の生成はIRスペクトルにより容易に確認することができる。

通常、ヒノキチオールと前記〔I〕式で表わされるホスト化合物との包接比率は6:4～1:9の範囲内が好ましい。

このようにして得られる、ヒノキチオール-ホスト化合物包接化合物を含む本発明の徐放性抗菌剤は、抗菌活性の安定性及び徐放性が著しく良好であるため、家庭用、工業用各種抗菌剤として幅広い分野にて極めて有用である。

〔作用〕

本発明に係る前記〔1〕式で表わされるホスト化合物は、ヒノキチオールを包接能が高く、ヒノキチオールを極めて安定に包接することができ、しかも包接したヒノキチオールを適度に徐放することができる。

従って、本発明に係るヒノキチオール—前記〔1〕式のホスト化合物包接化合物では、ヒノキチオールを安定に包接して保護することにより、ヒノキチオールが光等により劣化するのを防止すると共にヒノキチオールの揮散を抑制する一方、ヒノキチオールを適度に徐放することにより、長期にわたって優れた抗菌効果を持続させることが可能とされる。

〔実施例〕

以下、実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り、以下の実施例に限定されるものではない。

実施例 1

ヒノキチオール 0.62 g を水浴上で約 60℃ に加温して溶かした。これに同温度で 1.1-ビ

た。

抗菌性試験

① 別々のシャーレに包接化合物 0.1 g 及びヒノキチオール 0.038 g をそれぞれ採り、室温解放状態で静置する。また、薬剤無添加のブランクシャーレも同様に準備する。

② カビを常法に従って培養し、カビ胞子懸濁液を調整する。10⁷ ~ 10⁸ / ml の胞子懸濁液の一定量を分注後凍結保存 (-80℃) し、必要に応じ融解して使用した。

用いたカビの種類は、*Aspergillus niger* と *Penicillium citrinum* との胞子混合液である。

③ ②のカビ胞子懸濁液 0.1 ml を、シャーレ本体内部に固化させた寒天培地 20 ml 上に均一に塗抹した。

④ ①のシャーレの各々に、③のシャーレ本体をかぶせ、ビニールテープで密封し、25℃で5日間培養した。

⑤ 培養後、微生物の生育状態を肉眼にて観察

ス (4-ヒドロキシフェニル) シクロヘキサン 1 g を加え、よくかきまぜて反応させて固形物を得た。得られた包接化合物は、IR スペクトルによりヒノキチオールを 38.1 重量% 含有する包接化合物であることを確認した。

得られた包接化合物及び比較のためヒノキチオールについて、徐放性試験を行なった。結果を第 1 図に示す。

また、この包接化合物又はヒノキチオールを添加した場合、薬剤無添加の場合について、それぞれ抗菌性試験を行なった。結果を第 1 表に示す。

なお、徐放性試験及び抗菌性試験は次のような方法で行なった。

徐放性試験

① 別々のシャーレにそれぞれ包接化合物 1 g 及びヒノキチオール 0.38 g を採り、室温解放状態で静置する。

② 経時に伴って、各々重量測定し、重量減少量を揮散量としてとらえ、減少率 (%) で表し

し、下記評価基準で判定を行なった。

評価基準

◎ : 顕著に微生物の増殖を阻害する。

○ : ある程度微生物の増殖を阻害する。

× : 微生物の増殖阻害が認められない。

第 1 表

経過 日数 (日)	包接化合物の増殖 阻害効果	ヒノキチオールの増殖阻害 効果	ブランク
0	◎	◎	×
1	◎	◎	×
15	○	○	×
17	○	○	×
22	○	○	×
42	○	×	×
64	○	×	×
99	○	×	×

第 1 図及び第 1 表より、本発明の徐放性抗菌剤は優れた抗菌性を有し、しかも抗菌活性の徐放性にも著しく優れることが明らかである。

〔発明の効果〕

以上詳述した通り、本発明の徐放性抗菌剤は、ヒノキチオールを多分子系ホスト化合物で包接してなる包接化合物を含むものであって、多分子系ホスト化合物の優れた包接能及び徐放性により、

- ① ヒノキチオールを安定に保持し、これを保護する。
- ② ヒノキチオールの揮散を抑制すると共に、これを適度に徐放する。

等の効果が奏される。従って、本発明の徐放性抗菌剤によれば、優れた抗菌効果を長期間安定に持続させることが可能とされる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は実施例1の徐放性試験結果を示すグラフである。

代理人 弁理士 重 野 剛

第1図

